

沉香倍半萜 ZH-13 保护内质网应激诱导神经元损伤作用机制

高云^{1,2}, 薛伟刚^{1,2}, 王俊娇^{1,2}, 马家乐^{1,2}, 黄杨丽^{1,2}, 赵茂源^{1,2}, 张瑞杰^{1,2}, 郑得丽^{1,2}, 阴紫钰^{1,2}, 赵云芳¹, 郑姣^{1*}, 李军^{1,2*}

1. 北京中医药大学 中医药研究院中药现代研究中心, 北京 102488

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 102488

摘要: 目的 基于沉香镇静安神的传统功效, 探讨其活性成分倍半萜 ZH-13 对内质网应激诱导神经元损伤的改善作用及作用机制。方法 采用内质网应激诱导剂衣霉素 (tunicamycin, Tm) 诱导大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞内质网应激, 检测倍半萜 ZH-13 对细胞存活率、细胞凋亡及内质网应激相关蛋白表达的影响。结果 Tm 以剂量相关性降低 PC12 细胞的存活率 ($P < 0.01$), ZH-13 显著提高 Tm 损伤 PC12 细胞的存活率 ($P < 0.01$) 并改善内质网应激。通过对蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)、肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1)、转录活化因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 3 条通路相关蛋白的分析, 证实 ZH-13 显著抑制内质网应激 PERK 通路的过度激活 ($P < 0.05$), 而对 IRE1、ATF6 通路的作用不明显。结论 ZH-13 通过调控 PERK 通路改善内质网应激介导的 PC12 细胞损伤, 显示出良好的神经保护作用。

关键词: 沉香; 倍半萜 ZH-13; 内质网应激; IRE1 通路; ATF6 通路; PERK 通路

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)02-0509-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.02.014

Mechanism of *Aquilariae Lignum Resinatum* sesquiterpene ZH-13 in protecting neuronal injury induced by endoplasmic reticulum stress

GAO Yun^{1, 2}, XUE Weigang^{1, 2}, WANG Junjiao^{1, 2}, MA Jiale^{1, 2}, HUANG Yangli^{1, 2}, ZHAO Maoyuan^{1, 2}, ZHANG Ruijie^{1, 2}, ZHENG Deli^{1, 2}, YIN Ziyu^{1, 2}, ZHAO Yunfang¹, ZHENG Jiao¹, LI Jun^{1, 2}

1. Modern Research Center of Traditional Chinese Medicine, Academy of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

2. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China

Abstract: Objective To explore the improvement effect and mechanism of action of the active component sesquiterpene ZH-13 on endoplasmic reticulum (ER) stress-induced neuronal injury based on the traditional sedative effect of *Chenxiang* (*Aquilariae Lignum Resinatum*). **Methods** The ER stress inducer tunicamycin (Tm) was used to trigger ER stress in PC12 cells, and the effects of ZH-13 on cell viability, apoptosis, and expression of ER stress-related proteins were examined. **Results** The results showed that Tm reduced PC12 cell in a dose-dependent manner ($P < 0.01$), and ZH-13 significantly increased cell viability ($P < 0.01$) and ameliorated ER stress. By analyzing the proteins related to protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase (PERK), inositol-requiring enzyme 1 (IRE1), and activating transcription factor 6 (ATF6), it was confirmed that ZH-13 significantly inhibited the overactivation of the PERK pathway in ER stress ($P < 0.05$), with no obvious effect on the IRE1 and ATF6 pathways. **Conclusion** ZH-13 improves ER stress-mediated damage in PC12 cells by regulating the PERK pathway, demonstrating a good neuroprotective effect.

Key words: *Aquilariae Lignum Resinatum*; sesquiterpene ZH-13; endoplasmic reticulum stress; IRE1 pathway; ATF6 pathway; PERK pathway

收稿日期: 2024-10-15

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82074050); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目 [国中医药人教函 (2022) 256 号]; 北京市自然科学基金项目 (7232296)

作者简介: 高云, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理学。E-mail: 13275418327@163.com

*通信作者: 李军, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药效物质及作用机制研究。E-mail: drlj666@163.com

郑姣, 研究员, 博士生导师, 主要从事中药药理学研究。E-mail: zj98v2@163.com

内质网应激是细胞对蛋白质折叠异常、钙离子稳态失衡等内部或外部刺激的一种适应性反应^[1]。当细胞处于内质网应激状态时,就会激活未折叠蛋白反应信号通路对错误蛋白进行再折叠与降解,维持内质网稳态;当细胞持续处于内质网应激过度激活状态时引起细胞损伤。在中枢神经系统中,内质网应激的激活与多种神经系统疾病的发生发展密切相关,包括阿尔茨海默症、帕金森病、亨廷顿病、创伤性脑损伤、缺血性脑卒中等。如阿尔茨海默症中内质网应激反应与 β -淀粉样蛋白的沉积和微管相关蛋白 tau (microtubule-associated protein tau, MAPT) 的过度磷酸化密切相关^[2]。在帕金森病中内质网应激调控 α -突触核蛋白 (α synuclein, α -Syn) 及其他错误折叠的蛋白质形成,从而影响路易体的积累^[3]。此外,在创伤性脑损伤的继发性损伤中,内质网应激介导凋亡通路的激活并加重神经元损伤^[4-5]。内质网应激是多种神经系统疾病的病理基础,本研究采用大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞内质网应激过度激活模型筛选活性先导化合物并探讨作用机制,对神经系统疾病的治疗具有重要的理论意义和应用价值。

沉香是瑞香科植物白木香 *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg 中含有树脂的木材,是我国传统医学中常用的理气药,具有益气和神、行气止痛、温中止呕、纳气平喘的功效。现代药理研究表明,沉香中的单体或提取物具有良好的抗抑郁、抗焦虑^[6]、抗氧化、抗炎^[7]、抗肿瘤^[8]作用。香薰疗法是沉香的一种传统外治方法,其挥发油成分可以通过香薰调节人体自主神经系统、中枢神经系统和内分泌系统,常用于辅助治疗焦虑、失眠、抑郁等神经系统疾病^[9]。倍半萜类化合物作为沉香挥发油中的主要成分,是沉香发挥益气和神的主要活性物质^[10]。课题组前期对沉香的化学成分进行了系统的分离^[11]。本研究采用衣霉素 (tunicamycin, Tm) 诱导 PC12 细胞建立内质网应激模型,筛选到具有神经保护作用的活性先导化合物倍半萜 ZH-13,并阐明其潜在的作用通路及调控方式,为沉香的临床应用提供理论依据,也为神经系统疾病治疗药物的研发提供新颖的活性先导化合物。

1 材料

1.1 细胞株

大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤 PC12 细胞由北京大学曾克武教授赠予,经鉴定无支原体感染。

1.2 药品与试剂

沉香药材购自中国海南,经北京大学屠鹏飞教授鉴定为瑞香科植物白木香 *A. sinensis* (Lour.) Gilg 含树脂的木材。从沉香中分离纯化得到沉香倍半萜 ZH-13 [(7*R*,10*S*)-eudesma-4-en-11,15-diol], 结构式见图 1,质量分数大于 98%,溶于 DMSO 中制成 10 mmol/L 的溶液,冷冻保存^[11]。

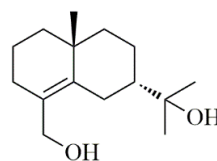


图 1 ZH-13 化学结构式

Fig. 1 Chemical structure of ZH-13

DMEM 培养基 (批号 C11995500BT)、青霉素-链霉素双抗 (批号 15140148)、胰酶 (批号 2522743) 均购自美国 Gibco 公司;胎牛血清 (批号 04-121-1A) 购自以色列 Biological Industries 公司;磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS, 批号 2433300) 购自上海达特希尔生物科技有限公司;4% 多聚甲醛固定液 (批号 G1101) 购自武汉赛维尔生物科技有限公司;Tm (批号 SC0393) 购自上海碧云天生物技术有限公司;细胞计数试剂盒-8 (cell counting kit-8, CCK-8) 试剂盒 (批号 MA0218-Mar-12J) 购自大连美仑生物技术有限公司;RIPA 裂解液 (批号 C1053) 购自北京普利莱基因技术有限公司;Hoechst 33258 (批号 C0021) 购自北京索莱宝科技有限公司;ECL 化学发光液 (批号 34580) 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司;细胞/组织 miRNA (离心柱型) 提取试剂盒 (批号 RC112-01) 购自南京诺唯赞生物科技有限公司;定量聚合酶链反应 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) 荧光定量预混试剂盒 (批号 Q30909)、mRNA 逆转录试剂盒 (批号 AU341) 均购自北京全式金生物技术股份有限公司;葡萄糖调节蛋白 78 (glucose-regulated protein 78, GRP78) 抗体 (批号 3177P)、蛋白激酶样内质网激酶 (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase, PERK) 抗体 (批号 5683P)、磷酸化-PERK (phosphorylation-PERK, p-PERK) 抗体 (批号 3179S)、真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 α , eIF2 α) 抗体 (批号 5324T)、p-eIF2 α 抗体 (批号 3398T)、活化转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4)

抗体(批号 Ab184909)、肌醇需求酶 1 (inositol-requiring enzyme 1, IRE1) 抗体(批号 3294P)、蛋白质二硫键异构酶(protein disulfide isomerase, PDI) 抗体(批号 3501P)、马抗小鼠 IgG 抗体(批号 7076P2)、山羊抗兔 IgG 抗体(批号 7074P2) 均购自美国 CST 公司; p-IRE1 α 抗体(批号 Ab481878)、肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 2, TRAF2) 抗体(批号 Ab126758)、转录活化因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 抗体(批号 Ab203119) 均购自英国 Abcam 公司; C/EBP 同源蛋白(C/EBP homologous protein, CHOP) 抗体(批号 15204-1-AP)、 α -tubulin 抗体(批号 66031-1-Ig) 均购自美国 Proteintech 公司。

1.3 仪器

MCO-18AIC (UV) 型 CO₂ 细胞培养箱(日本 SANYO 公司); Enspire 型多功能酶标仪(美国 Perkin Elmer 公司); 5425R 型冷冻离心机(美国 Eppendorf 公司); Criterion TM 型电泳槽(美国 Bio-Rad 公司); DYY-6D 型电泳仪(北京六一仪器厂); Criterion Blotter 型电转仪(美国 Bio-Rad 公司); Chemi Doc MP 曝光机(美国 Bio-Rad 公司); CFX Connect™ 型 Real-time PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司); DMIL LED 型倒置荧光显微镜(德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 PC12 细胞培养

将 PC12 细胞置于含有 10% 胎牛血清、1% 双抗的 DMEM 完全培养基中, 于 5% CO₂、37 °C 的恒温培养箱中, 按贴壁细胞培养方法培养。当细胞密度达到 80%, 用胰酶消化, 进行传代处理。

2.2 Tm 诱导 PC12 细胞内质网应激模型的建立

设置空白孔, 除空白孔外, 取对数生长期的 PC12 细胞按 4×10^4 个/mL 密度接种于 96 孔板, 每孔加入 100 μ L 细胞悬液, 置于培养箱中培养 24 h。设置对照组及 Tm 组, 对照组用完全培养基培养 PC12 细胞, Tm 组分别以终浓度为 10、20、50、100、200、500 nmol/L 的 Tm 含药培养基处理细胞, 每组设置 6 个复孔。培养 24 h 后, 每孔加入 10 μ L CCK-8 工作液, 37 °C 孵育 1 h 后, 于 450 nm 波长测定吸光度(A)值, 计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{实验}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.3 ZH-13 对 PC12 细胞存活率的影响

设置空白孔, 除空白孔外, 取对数生长期的

PC12 细胞按 4×10^4 个/mL 密度接种于 96 孔板, 每孔加入 100 μ L 细胞悬液, 置于培养箱中培养 24 h。设置对照组及 ZH-13 不同浓度(1、2、5、10、20 μ mol/L)组。去除培养基, 对照组用完全培养基培养, 其余组加入含对应浓度 ZH-13 的细胞培养液 100 μ L, 细胞孵育 24 h 后, 于 450 nm 波长测定 A 值, 计算细胞存活率。

2.4 ZH-13 对 Tm 诱导的 PC12 细胞内质网应激的影响

设置空白孔, 除空白孔外, 取对数生长期的 PC12 细胞按 4×10^4 个/mL 密度接种于 96 孔板, 每孔加入 100 μ L 细胞悬液, 置于培养箱中培养 24 h。将细胞分为对照组、Tm (0.5 μ mol/L) 组、Tm (0.5 μ mol/L) + ZH-13 低、高剂量(10、20 μ mol/L) 组, 孵育细胞 24 h 后, 用 CCK-8 法检测细胞存活率。

2.5 Hoechst 33258 染色检测细胞凋亡

取对数生长期的 PC12 细胞按 8×10^4 个/mL 密度接种于 6 孔板, 培养 24 h 后, 细胞分组及给药同“2.4”项下方法, 细胞给药 24 h 后, 去除培养液, PBS 洗涤后加入 4% 多聚甲醛组织固定液 0.5 mL, 固定 20 min, PBS 洗涤 2 次后加入 0.5 mL Hoechst 33258 染色液, 37 °C 避光染色 20 min, PBS 洗涤 2 次后于荧光显微镜下仔细观察各组细胞的形态并拍照。

2.6 Western blotting 法检测内质网应激相关蛋白表达

取对数生长期的 PC12 细胞按 2×10^5 个/mL 密度接种于 6 孔板, 培养 24 h 后, 细胞分组及给药同“2.4”项下方法。细胞给药 24 h 后, 在冰上用含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液裂解细胞, 收集各组细胞, 99 °C 加热变性 10 min, 蛋白样品经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 转至 PVDF 膜, 5% 脱脂奶粉封闭 1 h, 一抗 4 °C 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次, 二抗 4 °C 孵育 4 h 后, TBST 洗膜 3 次, 采用 ECL 化学发光液显色并采集图像, 采用 Image-J 软件进行灰度值分析。

2.7 统计学分析

采用 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计学分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组之间比较采用 *t* 检验。

3 结果

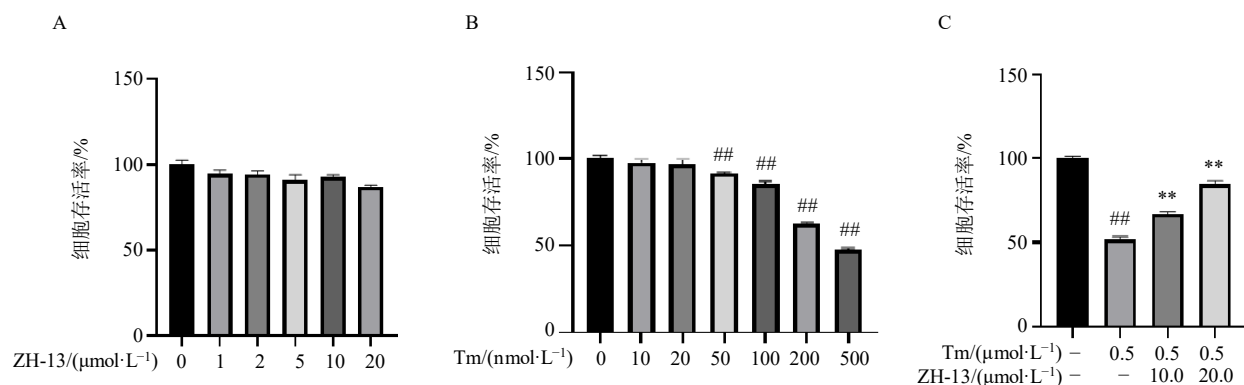
3.1 ZH-13 对内质网应激激动剂 Tm 诱导 PC12 细胞损伤的保护作用

如图 2-A 所示, 在 1~20 μ mol/L 内 ZH-13 对 PC12 细胞的存活率无显著抑制作用。采用内质网应

激激动剂 Tm 处理 PC12 细胞, 如图 2-B 所示, 结果表明 Tm 在 50~500 nmol/L 内可显著降低 PC12 细胞存活率 ($P<0.01$), 且呈剂量相关性。选择 0.50 $\mu\text{mol/L}$ Tm 诱导 PC12 细胞内质网应激, 并探讨 ZH-13 的保护作用, 如图 2-C 所示, ZH-13 低、高剂量(10、20 $\mu\text{mol/L}$)均能显著提高 Tm 损伤 PC12 细胞存活率 ($P<0.01$)。结果表明, ZH-13 能够显著改善内质网应激诱导神经元的细胞损伤。

3.2 对 Tm 诱导 PC12 细胞凋亡的改善作用

如图 3 所示, 与对照组比较, Tm 组细胞密度及数量显著降低 ($P<0.01$), 亮蓝色荧光细胞显著增多, 表明 Tm 能诱导 PC12 细胞损伤并诱发细胞凋亡。与 Tm 组比较, Tm+ZH-13 低、高剂量(10、20 $\mu\text{mol/L}$)组细胞密度和数量显著增加 ($P<0.05$ 、0.01), 亮蓝色荧光的凋亡细胞数目显著减少, 表明 ZH-13 能够减轻 Tm 诱导 PC12 细胞凋亡。

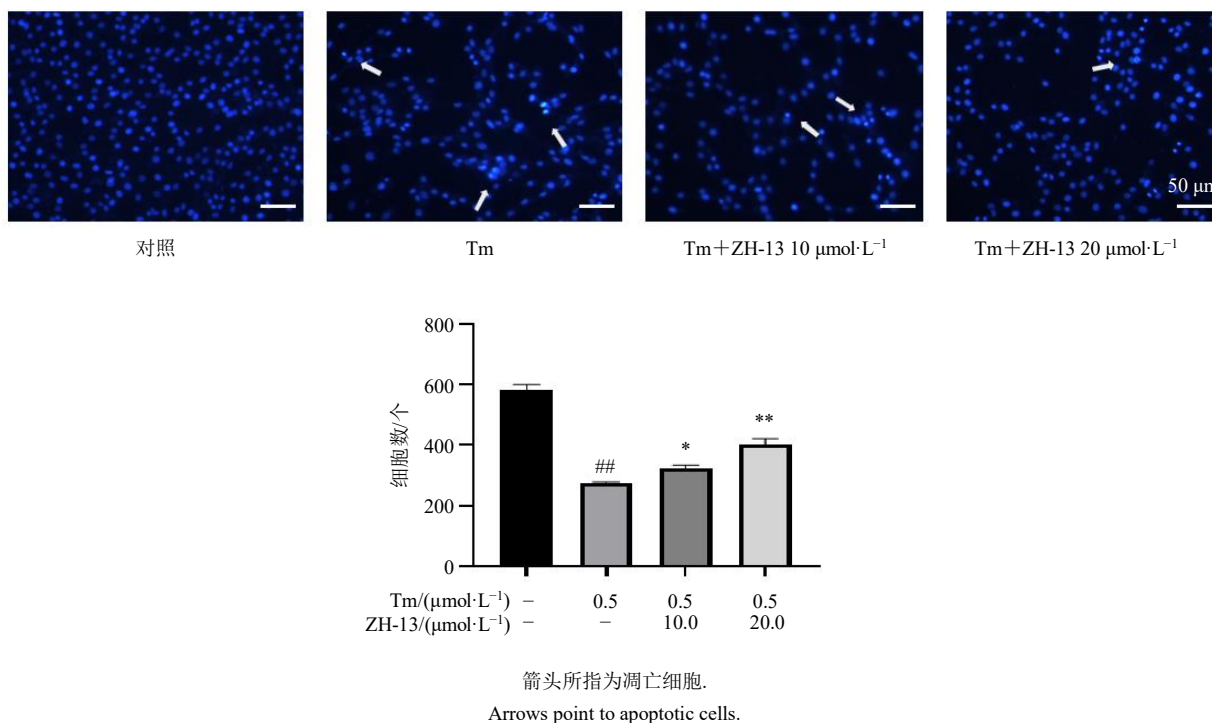


A-ZH-13 对 PC12 细胞存活率的影响; B-Tm 对 PC12 细胞存活率的影响; C-ZH-13 对 Tm 损伤 PC12 细胞存活率的影响; 与对照组比较: # $P<0.05$ ## $P<0.01$; 与 Tm 组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$, 下图同。

A-effect of ZH-13 on survival rate of PC12 cells; B-effect of Tm on survival rate of PC12 cells; C-effect of ZH-13 on survival rate of PC12 cells injured by Tm; # $P<0.05$ ## $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs Tm group, same as below figures.

图 2 ZH-13 对内质网应激激动剂 Tm 诱导 PC12 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Fig. 2 Effect of ZH-13 on PC12 cell survival rate induced by endoplasmic reticulum stress agonist Tm ($\bar{x} \pm s, n=6$)



箭头所指为凋亡细胞。

Arrows point to apoptotic cells.

图 3 ZH-13 对 Tm 损伤 PC12 细胞凋亡的影响

Fig. 3 Impact of ZH-13 on apoptosis of PC12 cells injured by Tm

3.3 对 PC12 细胞内质网应激 PERK 通路蛋白表达的影响

为检测 ZH-13 的作用机制,对 PC12 细胞中 PERK 通路相关蛋白表达进行检测,如图 4 所示,与对照组比较,Tm 组细胞 GRP78、ATF4、CHOP 的表达水平以及 p-PERK/PERK 水平显著升高($P<0.05$ 、 0.01);与 Tm 组比较,Tm+ZH-13 高剂量($20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组细胞 GRP78、ATF4、CHOP 的表达水平与 p-PERK/PERK 水平显著降低($P<0.05$ 、 0.01)。结果表明,ZH-13 通过 PERK 通路减轻 Tm 诱导 PC12 细胞内质网应激。

3.4 对 IRE1 通路标志性蛋白表达的影响

对内质网应激中 IRE1 通路的标志性蛋白表达检测,结果如图 5 所示,与对照组比较,Tm 组细

胞中 p-IRE1 α /IRE1 α 和 TRAF2 蛋白的相对表达无显著性变化;与 Tm 组比较,Tm+ZH-13 低、高剂量(10 、 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组细胞中 p-IRE1 α /IRE1 α 、TRAF2 蛋白的相对表达无显著性变化,表明 ZH-13 不通过 IRE1 通路抑制内质网应激。

3.5 对 ATF6 通路标志性蛋白表达的影响

对内质网应激中 ATF6 通路的标志性蛋白表达进行检测,结果如图 6 所示,与对照组比较,Tm 组细胞中 PDI 蛋白相对表达显著增加($P<0.01$),而 ATF6 蛋白的相对表达无显著性变化;与 Tm 组比较,Tm+ZH-13 低、高剂量(10 、 $20\text{ }\mu\text{mol/L}$)组细胞中 ATF6、PDI 蛋白的相对表达均无显著性差异,表明 ZH-13 通过调控 PERK 通路而非 IRE1、ATF6 通路改善内质网应激。

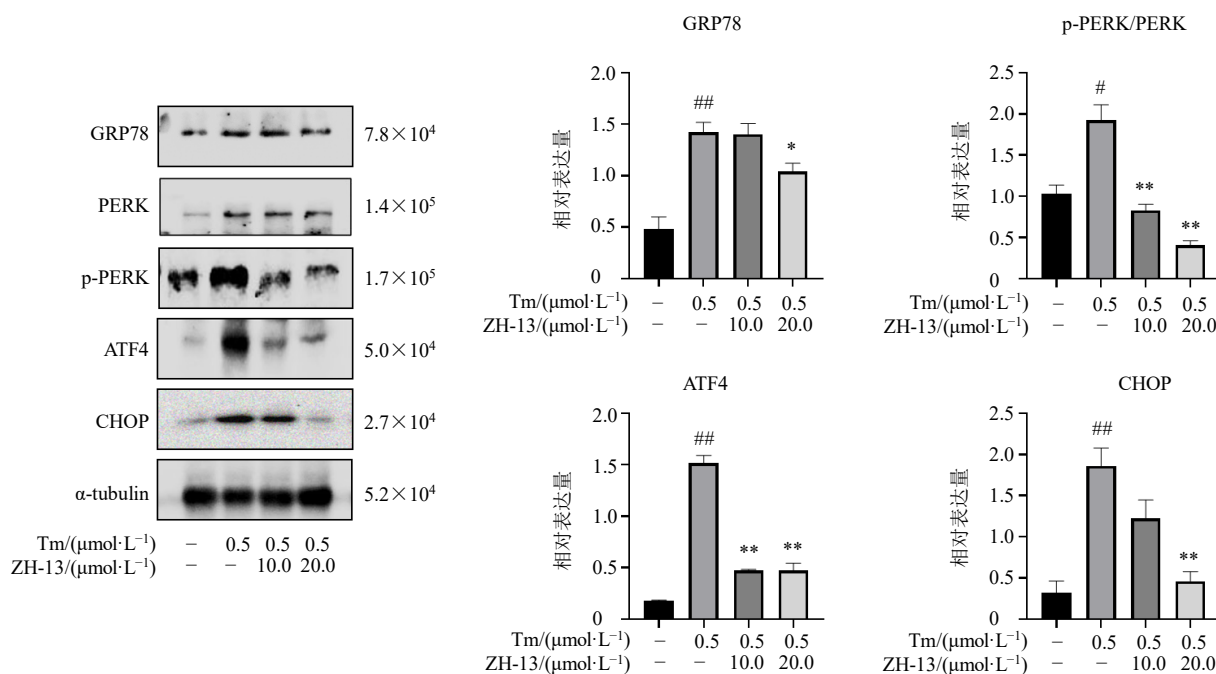


图 4 ZH-13 对 PC12 细胞 PERK 通路相关蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 4 Effect of ZH-13 on expression of proteins associated with PERK pathway in PC12 cells ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

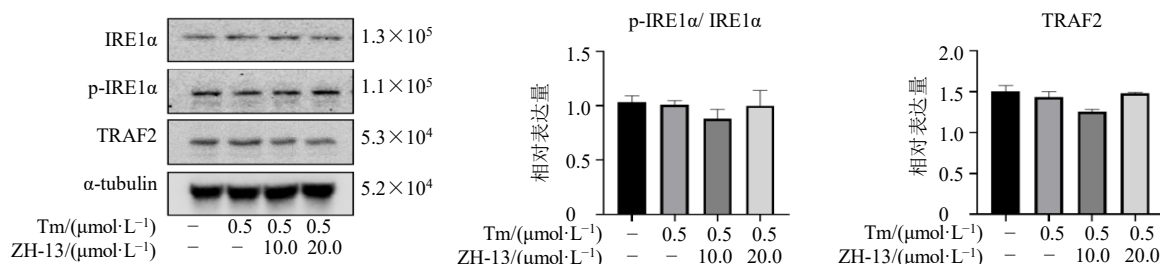


图 5 ZH-13 对 IRE1 通路标志性蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 5 Effect of ZH-13 on expression of proteins associated with IRE1 pathway ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

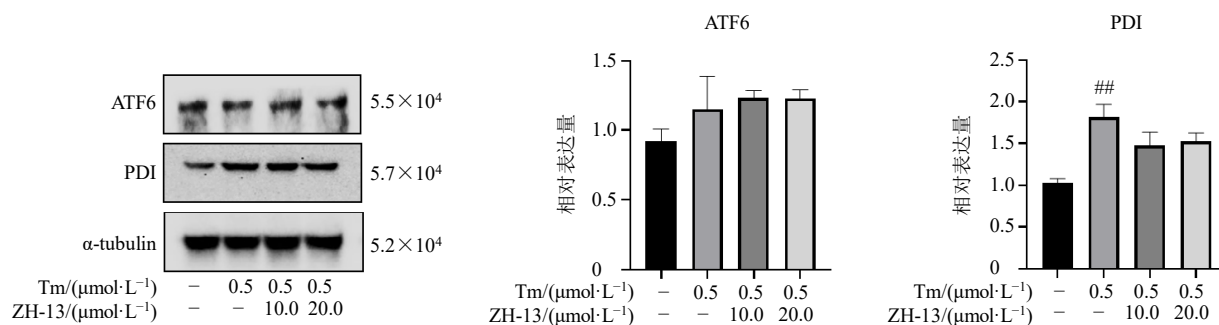


图 6 ZH-13 对 ATF6 通路标志性蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 6 Effect of ZH-13 on expression of proteins associated with the ATF6 pathway ($\bar{x} \pm s, n=3$)

4 讨论

中枢神经系统疾病的病因诸多,其中内质网应激在多种神经退行性疾病发生,过度的内质网应激会破坏内质网稳态,引起细胞凋亡,最终导致神经元损伤^[12]。当细胞处于内质网应激状态时,激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)的 PERK、IRE1、ATF6 3 条信号通路。UPR 由内质网分子伴侣 GRP78 触发^[13],正常生理状态下 GRP78 与 PERK、IRE1、ATF6 3 种跨膜蛋白结合并使其处于非活性状态;内质网应激状态下,GRP78 与 3 种蛋白分离,导致下游信号通路的激活^[14]。IRE1 通路是 UPR 进化中最保守的通路,IRE1 解离后通过磷酸化激活,并对细胞质转录因子 X-box 结合蛋白-1(X-box binding protein 1, XBP1)基因的选择性剪接,生成的活性剪切体 XBP1-s 能增加伴侣蛋白 GRP78/Bip 的激活,恢复蛋白质稳态。内质网应激条件下,ATF6 转移至高尔基体被裂解形成活性转录因子,然后进入细胞核通过上调 GRP78 和 XBP1 等多种内质网应激相关基因增加内质网的蛋白质折叠能力。PERK 信号通路是 UPR 的经典反应和起始信号,在翻译调节中发挥了核心作用。持续激活的 PERK 会引起下游 ATF4 的过表达,诱导 CHOP 表达,CHOP 是内质网应激诱导凋亡的标志物之一,CHOP 的过度表达能诱导细胞的凋亡,抑制 CHOP 基因的表达能减轻内质网应激介导的细胞的凋亡^[15]。

本研究结果表明 ZH-13 通过 CHOP 通路改善 Tm 诱导的内质网应激,恢复蛋白平衡,减轻细胞凋亡,保护神经细胞。PERK 信号失调是神经退行性疾病的常见潜在机制,在阿尔茨海默症、帕金森病和肌萎缩侧索硬化症等神经系统疾病中抑制 PERK 通路均可改善神经损伤^[16]。已证实苁蓉散^[17]、

姜黄素^[18]等中药或天然产物均通过 PERK 通路减轻神经损伤,缓解内质网应激依赖性细胞凋亡,通过 PERK 通路恢复内质网稳态是神经系统疾病治疗的新思路。焦虑和抑郁潜在治疗药物沉香提取物可改善神经损伤,其中倍半萜是镇静安神的主要成分。ZH-13 通过 PERK 通路改善神经损伤的结果进一步证实了沉香倍半萜的神经保护作用。

沉香作为传统镇静安神药物,现代药理研究已证实其对多种神经系统疾病均有显著的治疗作用,但是其药效物质及分子机制,特别是对神经细胞内质网应激的调控作用目前尚缺乏报道。本研究重点探究沉香倍半萜类成分 ZH-13 对 PC12 细胞内质网应激的调控方式。证实 ZH-13 通过 PERK 通路抑制内质网应激介导的细胞凋亡从而减轻神经细胞损伤,为沉香治疗神经系统疾病的临床应用提供理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang J, Guo J F, Yang N N, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-mediated cell death in liver injury [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(12): 1051.
- [2] Nagar P, Sharma P, Dhapola R, *et al.* Endoplasmic reticulum stress in Alzheimer's disease: Molecular mechanisms and therapeutic prospects [J]. *Life Sci*, 2023, 330: 121983.
- [3] Mnich K, Moghaddam S, Browne P, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-regulated chaperones as a serum biomarker panel for Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(3): 1476-1485.
- [4] Pan B, Sun J, Liu Z Y, *et al.* Longxuetongluo Capsule protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through endoplasmic reticulum stress and MAPK-mediated mechanisms [J]. *J Adv Res*, 2021, 33: 215-225.

- [5] 潘勃, 吴臻, 顾小盼, 等. 龙血通络胶囊对血管内皮细胞氧糖剥夺/复氧损伤后细胞凋亡的改善作用 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2118-2122.
- [6] Chen X, Cubillos-Ruiz J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(2): 71-88.
- [7] 高小力, 张倩, 霍会霞, 等. 沉香精油通过抑制 p-STAT3 和 IL-1 β /IL-6 产生抗炎作用 [J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(23): 1951-1957.
- [8] 邢宝娟, 傅逸凡, 崔鹤, 等. 沉香中 2-(2-苯乙基)色酮类成分及其抗 KRAS 突变 NSCLC 活性 [J]. 药学学报: 2024, 59 (9): 2519-2528..
- [9] 梁宇, 孔德文, 周启蒙, 等. 沉香气体吸入给药通过影响神经递质调节小鼠睡眠的作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 71-77.
- [10] Chen X Q, Wang C H, He Q Q, *et al.* Chemical composition and potential properties in mental illness (anxiety, depression and insomnia) of agarwood essential oil: A review [J]. *Molecules*, 2022, 27(14): 4528.
- [11] 张航, 马家乐, 咎妮利, 等. 沉香中倍半萜类化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(16): 4385-4390.
- [12] 章蕾, 龚恒佩, 钟晓明, 等. 玄参环烯醚萜苷对氧糖剥夺再灌注诱导的原代皮层神经元细胞内质网应激的作用研究 [J]. 中草药, 2019, 50(12): 2934-2940.
- [13] Fernández A, Ordóñez R, Reiter R J, *et al.* Melatonin and endoplasmic reticulum stress: Relation to autophagy and apoptosis [J]. *J Pineal Res*, 2015, 59(3): 292-307.
- [14] 杨顺, 袁盾, 刘松林, 等. 内质网应激/未折叠蛋白反应在抑制脑胶质母细胞瘤中的研究进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(3): 284-288.
- [15] 陈裕琳, 万海同, 周惠芬, 等. 丹参与红花有效成分配伍对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3875-3881.
- [16] Almeida L M, Pinho B R, Duchon M R, *et al.* The PERKs of mitochondria protection during stress: Insights for PERK modulation in neurodegenerative and metabolic diseases [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2022, 97(5): 1737-1748.
- [17] 蔡元钦, 龙清华, 王曦, 等. 苈蓉散通过抑制内质网应激减少 AD 模型大鼠海马神经元细胞凋亡 [J]. 中国病理生理杂志, 2024, 40(7): 1244-1252.
- [18] Yan D D, Wang N, Yao J L, *et al.* Curcumin attenuates the PERK-eIF2 α signaling to relieve acrylamide-induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(4): 1037-1048.

[责任编辑 罗 曦]